

Prostaglandin derivatives for the treatment of glaucoma or ocular hypertension.

Publication number: JP3501025T

Publication date: 1991-03-07

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61K31/557; A61K31/5575; A61P27/06; A61K31/557; A61P27/00; (IPC1-7): A61K31/557

- european: A61K31/557; A61K31/5575

Application number: JP19880509228 19890908

Priority number(s): SE19880003110 19880906; SE19880003855 19881028

Also published as:

EP0364417 (A1)

WO9002553 (A1)

JP8109132 (A)

JP10081624 (A)

HU211593 (A9)

DK112190 (A)

EP0364417 (B9)

EP0364417 (B2)

EP0364417 (B1)

FI92690C (C)

FI92690B (B)

ES2213504T (T1)

ES2193901T (T1)

[less <<](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP3501025T

Abstract of corresponding document: EP0364417

The invention relates to ophthalmological compositions for topical treatment of glaucoma or ocular hypertension comprising an effective intraocular pressure reducing amount of a prostaglandin derivative of PGA, PGB, PGD, PGE or PGF, in which the omega chain contains a ring structure, in an ophthalmologically compatible carrier. The invention further relates to the preparation of said compositions and their use for treatment of glaucoma or ocular hypertension.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①日本国特許庁(JP)
②公表特許公報(A)

③特許出願公表
平3-501025

④Int.Cl.³
A 61 K 31/557

識別記号
ABL
ABV

序内整理番号
7252-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 未請求
部門(区分) 3 (2)

⑤公表 平成3年(1991)3月7日

(全 11 頁)

⑥発明の名稱 肺内障または喉頭亢進の治療のためのプロスタグラジン誘導体

⑦特 権 平1-503228
⑧出 願 平1(1989)9月6日

⑨認証文提出日 平2(1990)5月2日
⑩国際出願 PCT/SE89/00475
⑪国際公開番号 WO90/02553
⑫国際公開日 平2(1990)3月22日

⑬優先権主張 ⑭1988年9月6日⑮スウェーデン(S E)⑯8803110-9
⑭1988年10月28日⑮スウェーデン(S E)⑯8803855-9

⑭発明者 シエルン・シャンツ、ヨハン・ド
ウツベルト・グニー ⑯スウェーデン国エス-752 38 ヴィンラヴェイエン
1ペー

⑭発明者 レスル、バーラム ⑯スウェーデン国エス-754 49 ヴィートコールスガタ
ン112

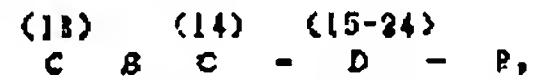
⑭出願人 フアーマシア・アクチエボーラー
グ ⑯スウェーデン国エス-751 82 ヴィンラヴェイエン
1ペー

⑭代理人 弁理士 高木 千尋 外2名

⑭指定国 AU, DK, FI, JP, NO, US

請求の範囲

1) オメガ鎖は下記式:



(式中、Cは炭素原子(歯はカッコ内に表示)であり、
Bは单結合、二重結合または三重結合であり、
Dは複数原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘ
テロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、多
数炭素原子上の置換基はR、アルキル基、好ましくは炭素
原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、また
はヒドロキシル基であり、

R₁はアミニル基のような環構造であり、半置换である
か、またはC₁~C₂アルキル基、C₁~C₂アルコキシ基、
トリフルオロメチル基、C₁~C₂脂肪族アシルアミノ基、
ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択
される置換基の少なくとも1つを有するもの;または、
複数原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチ
アゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよび
ジオキサゾール;または環内に炭素原子3~7個を有
するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、
場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換
されているものである)

の構造を有する、プロスタグラジンPGS、PGB、PGD、
PGEまたはPGFの、衍生物があり生理学的に活性され
る誘導体の、肺内障または喉頭亢進の治療のための医料

用組成物の製法のための使用。

2) 式中、Dが複数原子2~8個を有する鎖である請求
項1記載の使用。

3) 式中、Dが複数原子2~5個を有する鎖である請求
項1記載の使用。

4) 式中、Dが複数原子3個を有する鎖である請求項1
記載の使用。

5) 式中、Dが单結合または二重結合であり、C₁~C₂上の
置換基がカルボニル基または(P)-OHまたは(S)-OHであ
る(各項)~4のいずれか1項に記載の使用。

6) 式中、Pがフェニル基ただし半置换であるかまたは
C₁~C₂アルキル基、C₁~C₂アルコキシ基、トリフルオ
ロメチル基、C₁~C₂脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、
ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基
の少なくとも1つを有するものである請求項1~5の
いずれか1項に記載の使用。

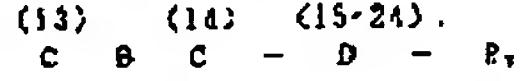
7) プロスタグラジン誘導体が17-フェニル-18,19,
20-トリノル類似体である請求項6記載の使用。

8) プロスタグラジン誘導体が18-デヒドロ-17-フ
ェニル-18,19,20-トリノル類似体または13,14-ダ
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類似体で
ある請求項7記載の使用。

9) アセターグラジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの
13,14-ダヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノ
ル類似体である請求項8記載の使用。

特表平3-501025(2)

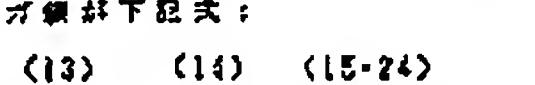
- 10) プロステグランジンがPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項1～10のいずれか1項に記載の使用。
- 11) プロステグランジン類縁体がアルキルエステルである請求項1～10のいずれか1項に記載の使用。
- 12) オメガ鎖が下記式：



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、Bは単結合、二重結合または三重結合であり、Dは炭素原子1～10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基は、アルキル基、詳しくは炭素原子1～5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、R₁はフェニル基のような置換基であり、未置換であるか、またはC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびアミニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、炭素原子5～8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3～7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1～5個の低級アルキル基で置換されているものである)。

R₁はアスニル基のような置換基であり、未置換であるか、またはC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフュニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである)。

- 13) ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項18記載の方法。
- 20) プロステグランジン類縁体がPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項19記載の方法。
- 21) プロステグランジンがPGA、PGEまたはPGFの13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項20記載の方法。
- 22) プロステグランジン類縁体がアルキルエステルである請求項12～21のいずれか1項に記載の方法。
- 23) オメガ鎖が下記式：



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、Bは単結合、二重結合または三重結合であり、Dは炭素原子1～10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基は、アルキル基、詳しくは炭素原子1～5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、R₁はアスニル基のような置換基であり、未置換であるか、またはC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフュニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、

まれているものである)。

の構造を有する、プロステグランジンPGA、PGE、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に評価される類縁体の、吸収低下有効量と既の表面を殺滅させることからなる、外耳の既の株内薬または括弧充満を形成する方法。

- 13) 式中、Dが炭素原子2～8個を有する鎖である請求項12記載の方法。
- 14) 式中、Dが炭素原子2～5個を有する鎖である請求項12記載の方法。
- 15) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項12記載の方法。
- 16) 式中、Dが单結合または二重結合であり、C₁以上の置換基がカルボニル基または(C)-OHまたは(S)-OHである請求項12～15のいずれか1項に記載の方法。
- 17) 式中、R₁がフェニル基、ただし未置換であるかまたはC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項12～16のいずれか1項に記載の方法。
- 18) プロステグランジン類縁体が17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項17記載の方法。
- 19) プロステグランジン類縁体が16-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体または13,14-ジ

炭素原子5～6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3～7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1～5個の低級アルキル基で置換されているものである)。

の構造を有する、プロステグランジンPGA、PGE、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に評価される類縁体の、吸収低下有効量を用いてする既存中に含有する株内薬または既存充満の局所治療のための軟膏用組成物。

-2-

初　　回　　書

腔内導管または胚圧亢進の治療のための プロスタグラランジン導導体

本発明は構造を有するようオノガタが変性されたことを共通の特徴とするPGF、PGF、PCD、PGFおよびPGFのソロスタグラランジン導導体の腔内導管または胚圧亢進の治療のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグラランジン導導体の有用性を含むする資料用組成物およびこれらの組成物の製造に関する。

腔内導管は頭部噴火、脱神經薬の詰め合せより抜きに泥水を吹き飛ばすという特徴を有する既の医療である。通常に高い尿流が直に尿管留を与えることは一般的に知られており、腔内導管においてはこれにかくらく尿管の逆行性変化の原因因子であることが明らかに示されている。しかしながら、陽性効果内導管の併用止尿学的導導体はまだ確立されていない。もしも腔内導管の効果が確認しないと早急失明するが、その経路に至る過程は既して速く、境界の低下の進行を伴う。

既述、即ちIOPは下記式：

$$IOP = P_a + F \times R \quad (1)$$

(式中、 P_a は眼底上昇率で一般的に約0mmHgとされており、 F は眼水の流量を示しており、 R は小括筋および筋膜組織を通過してシュレム管へ眼水が潤滑する際の抵抗である)

特許平3-501025(3)

に伴って現めることができる。シュレム管を通過するほか、さらに尿水は筋膜組織を通過して眼底上昇率へ入り、最終的に筋膜を通過して眼を潤滑する場合もある。このプロスタグラランジンは例えればIIIにより組合されている(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシュレム管と筋膜組織の内側にかかる勾配と比較して取るに足りないものである。プロスタグラランジンの運動性は頭部噴火から眼底上昇率への運動であると考えられている。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = P_a + (T_a - F_a) \times R \quad (2)$$

(文中、 T_a および R は前記したとおりであり、 F_a は尿水の生成量として F_a はプロスタグラランジンを最も部分である)。

ヒトのIOPは正常では12~22mmHgの範囲である。より高い値、例えは22mmHgを超えた場合、眼が腫れる危険がある。頭部噴火の1つの原因である頭部内導管においては、血栓形成による阻塞であるとみなされる本導ではない段階において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの原因個人の限界が圧力に対して特に敏感であるためと考えられる。逆の場合も知られており、患者によっては、頭部噴火や筋膜組織に何ら明らかな障害もないのに異常に高い抵抗を示す場合もある。このような症状は通常頭部喷火と呼ばれている。

腔内導管の効果は頭部、レーダーまたは外科的治療によ

り行うことができる。薬物療法においては、剂量(F)または抵抗(R)の低下を目的としており、これにより、前述の式(1)に従って、IOPが低下する。あるいは、プロスタグラランジンの流量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン能筋肉のアゴニスト、例えはピロカルピンは、主にシュレム管からの尿管を増加させることにより頭部を低下させる。

近年IOP低下剤としてますます注目されているプロスタグラランジンはプロスタグラランジンを増大させる作用を有している(Crawford等、1987年; Bllesson等、1987年)。しかしながらこれらは眼水の生成またはシュレム管からの尿管の尿管出量に対する作用を有していないと考えられている(Crawford等、1987年)。

プロスタグラランジンおよびその導導体の使用は、例えは、米国特許4500353号、欧洲特許87103714.9号に記載されており、また、Bito LZ等(1983年)、Corras CB等(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Gifford G(1985年)、Kaufoen PL(1986年)、Kersseler J等(1988年)、Lee T-T等(1988年)、およびVilleseux J等(1989年)により報告されている。

前記したプロスタグラランジンおよびその導導体のいくつかの、腔内導管または頭部喷火治療としての実用上の有用性に関しては、それらが筋膜の頭部噴火および尿管狭窄を緩和する性質を有する点が主要の効果因子となっている。さらに、プロスタグラランジンは各筋の知覚神経に対

しても効果作用を有すると考えられる。即ち、プロスタグラランジンの投与量が極めて少量である場合でも、即ち、投与量が最大の圧力低下を達成するのに必要な用量より低い場合でも、眼における局部的な副作用が想る。例えは、この理由のために最大の頭部喷火を示す量でPGF...-1-イソプロピルエスチルを使用することは臨床的に不可能であることがわかっている。天然のオーソコイドであるプロスタグラランジンは真理学的に極めて強力であり、知覚神経および直腸の平滑筋の両方に作用する。既にPGF...およびそのニスチルを投与することにより起こる作用には、鎮静作用の外に断続作用および効果作用(頭部喷火)も含まれるため、現在臨床試験で実験に用いられる用量は極めて少量となるべきである。PGF...またはそのニスチルを過量した場合に生じる効果は、即ち頭のざらつきや異物感であり、これには通常便器操作が伴う。

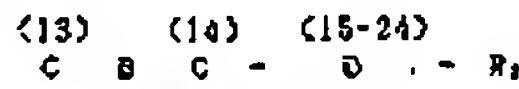
今回、我々は、腔内導管または頭部喷火の治療のために、構造を有するようオノガタを変性したプロスタグラランジンA、B、D、BおよびFの特定の導導体を使用することにより、上記の問題点が解決されることを認めた。

プロスタグラランジン導導体は一般的説として下記式で示される。

特開平3-501025 (4)

を有する構造にするかまたは体内作用としての活性物質に導く構造を有するような誘導体とする。この誘導体は既知されているか、または1つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不饱和のC₄～C₁₁級であり、そして誘導体は、場合によりヘテロ原子を有するカルボン酸、脂環式基または芳香族環のような置換基1つ以上を含んでよい。

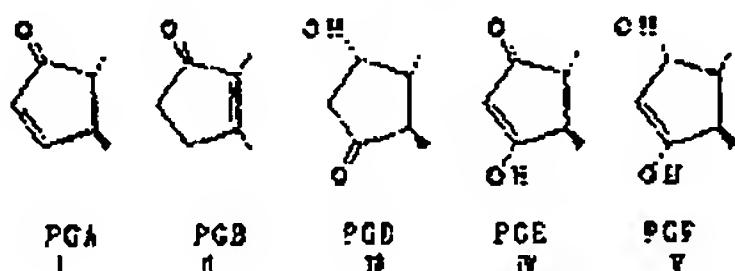
オメガ酸は下記式：



(式中、Cは炭素原子(表はカブロ内に表示)であり、Bは单結合、二重結合または三重結合であり、Dは炭素原子1～10個、好ましくは2～8個、より好ましくは2～5個、特に好ましくは3個の級であるが、場合によりヘテロ原子(O、SまたはN)好ましくは2個以下で存在させていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1～5個の飽和アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基好ましくは3個以下またはカルボニル基3個以下を有し、R₁はケニル基のような環構造であり、環置換であるか、またはC₁～C₁₁アルキル基、C₁～C₁₁アルコホル基、トリフルオロメチル基、C₁～C₁₁脂肪族アシルアミノ基、ヒドロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択され



上記式中AはC₄～C₁₁級の本基を有し、そして還元側鎖との結合は置々の異性体を示す。PGI₁、PGB₁、PGD₁、PGE₁およびPGF₁においては、Aはそれぞれ下記式：



を有する。

本発明はオメガ酸に特徴を有する誘導体を使用することを基本にするが、さらにアルファ級の種々の変形が可能である。アルファ級は典型的には天然のアルファ級であり、これをニステル化して下記式：



(式中、R₁はアルキル基、好ましくは1～10個、特に好ましくは1～5個の炭素原子を有するもの、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、キオベンチルまたはベンジルである)

る置換基の少なくとも1つを有するもの；または、環原子5～6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンタゴンキサゾール；または環内に炭素原子3～7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1～5個の飽和アルキル基で置換されているものである)

の構造により冠載される。

評価を行なった誘導体のいくつかの例を以下に示す(構造は略すを参照)。

- (1) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル
- (2) 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル
- (3) 15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル
- (4) 16-アミニキシ-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル
- (5) 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE₁-イソプロピルエステル
- (6) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PCG_{1a}-イソプロピルエステル
- (7) 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル

(8) 16-(4-(メトドシ)-フェニル)-17,18,19,20-

-テトラノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル

(9) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル

(10) 18-フェニル-19,20-ジノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル

(20) 10-フェニル-20-ノル-PGF_{1a}-イソプロピルエステル

既往最も好ましい誘導体は、プロスタグランジンのオメガ酸が18,19,20-トリノル型、特に17-フェニル誘導体、例えば15-(E)-、15-デヒドロおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル型を有するものである。このような誘導体は表1に示す式の(3)、(6)、(7)および(9)により表わされる。

次に、上記式において、既往最も好ましい構造は、プロスタグランジンがPGI₁、PGD₁、PGE₁およびPGF_{1a}の群等である。Bが单結合または二重結合であり、Dが炭素原子2～5個、特に3個を有する炭素鎖であり、C₁～C₁₁がカルボニルまたは(5)～(8)置換基を有し、C₁～C₁₁が低級アルキル置換基または好ましくは直を有し、E₁は場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル基である場合に得られる。

以上本発明は、体内排出または吸収亢進の治療のためのPGI₁、PGB₁、PGD₁、PGE₁およびPGF_{1a}の特定の誘導体の使用に

能する。前に定義したこれらの誘導体のうち、いくつものものは耐酸性を有するかまたは他の点で選ばないことが判明し、さらに特定の理由に対しては前作用のために使用できないことが判ったためこれらを除外し、前記したプロスタグラランジン誘導体のみが効率に有効でありして生物学的に評価される誘導体に限定することとした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PCP₂、-イソプロピルエスチルは効率性が劣るが、メトキシ基でフェニル環を置換して物理上より質的な化合物である式(8)とすることにより効率性を強くことができる。

体内研究または臓器亢進の治療法は現状を低下させ、低下した状態を維持するためには、前述したように、臓器下腎効量の組成物を経口投与することからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生物学的には前記される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30mg、特に1~10mgを有する。治療は約30kgに相当する組成物1回を患者の既に1日当たり約1~2回投与するのが有利である。この治療は人間および動物の両方に對して適用することができる。

さらに本発明は体内障または臓器亢進の治療のための医療用組成物の開発のための、前記治療活性があり生物学的に評価されるプロスタグラランジン誘導体の使用に関する。プロスタグラランジン誘導体はそれは体知られた臓器元に適するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調

ル-17,18,19,20-テトラノルPCP₂(Cayman Chemical)社製17.5mg(0.04ミリモル)、CH₂Cl₂、ジイソプロピルエチルアミン30.2mg(0.23ミリモル)を混ぜた。この溶液を-10°Cで攪拌し、イソプロピルトリフレート(新たに調製)13.5mg(0.07ミリモル)を添加した。この溶液を15分間-10°Cで放置し、次にゆっくり空気まで加温した。TLCによりニステル化が終了したことを確認して(溶媒、温度で3~4時間)、溶液を真空中に乾燥した。残留物を酢酸エチル20mlで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10ml)および3%ケエン酸(2×10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空中に吹き出し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を溶媒とするシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。精製化合物を無色結晶として得た(收率71%)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃)-ppm:

1.2 (6H s)	3.3	(1H d)
2.85 (2H s)	5.0	(1H d)
3.85 (1H s)	5.3~5.7	(4H s)
4.15 (1H s)	7.15~7.35 (5H s)	

実験例 2

17-フェニル-18,19,20-トリノルPCP₂-イソブリニスチル(2)の調製

粗結晶粉末を50ml容丸底フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノルPCP₂(Cayman Chemical)20mg

特表平3-501025(6)

該するのに用いてよいビヒクルとしては本発明、例えば生葉食油、魚油等または取扱である。さらにビヒクルは医薬用に適する用済料、例えば酸化ベンゼンコニウム、界面活性剤、例えばポリソルベート80も合算してよく、リボソームまたは混合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルゴール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、効率を増大するため使用してよい。さらにもまた、医薬投与時には可溶性または不溶性の遮蔽インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグラランジン誘導体の臓器下腎効量および医薬用に適するビヒクルを含有する。体内障または臓器亢進の局所治療のための医薬用且て効率に關し、この場合効率は組成物約10~50μ中の0.1~30μの獨特投与量を含有する。

本試験において実施した実験では、薬物の効力に応じて30mg~300mg/kgの範囲の黄の活性化合物を、可溶化剤として0.5%ポリソルベート80を含有する植物油医薬(食油0.9%)に溶解した。

本発明を以下の実験例により実現するがこれに限られるものではない。

プロスタグラランジン誘導体の合成

実験例 1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノルPCP₂-イソブリニスチル(2)の調製

粗結晶粉末を有する50mlの丸底フラスコに16-フェニ

ル-17,18,19,20-テトラノルPCP₂(Cayman Chemical)社製17.5mg(0.04ミリモル)、CH₂Cl₂、ジイソブリニスチルアミン30.2mg(0.23ミリモル)を混ぜた。この溶液を-10°Cで攪拌し、イソブリニスチルトリフレート(新たに調製)13.5mg(0.07ミリモル)を添加した。この溶液を15分間-10°Cで放置し、次にゆっくり空気まで加温した。TLCによりニステル化が終了したことを確認して(溶媒、温度で3~4時間)、溶液を真空中に乾燥した。残留物を酢酸エチル20mlで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10ml)および3%ケエン酸(2×10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空中に吹き出し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を用いたシリカガル60上のクロマトグラフナーに付した。精製化合物(2)を精査物として得た(收率65%)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃)-ppm:

1.2 (6H s)	4.0	(1H d)
3.0 (1H s)	5.4~5.6 (4H s)	
4.1 (1H s)	7.1~7.3 (5H s)	
4.2 (1H s)		

実験例 3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPCP₂-イソブリニスチル(3)の調製

100.20.9mg(0.092ミリモル)セジオキサン3ml中の17-フェニル-18,19,20-トリノルPCP₂-イソブリニスチル(2)10mg(0.023ミリモル)の溶液中に溶解した。反応混合物は速ちに褐色に変り、反応混合物を24時間黒色で搅拌した。形成した沈殿を汎用し、酢酸エチル10mlで洗浄し、溶液を酢酸エチル10mlで希釈し、水2×10ml、NaOH 1M 2×10mlおよび食塩水20mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を真空中に

抽出し、溶媒を再結晶として酢酸エチル：エーテル（1:1）を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物（8）は油状物質として得た（収率26%）。

NMRスペクトル（CDCl₃）-ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4	(2H s)
4.0 (1H s)	6.2	(1H q)
4.2 (1H s)	6.7	(1H q)
5.0 (1H s)	7.15-7.35 (5H m)	

実験例 4

16-フェニキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF_{1α}-イソプロピルエステル（4）の調製

10-アスコニシン-17,18,19,20-テトラノルPGF_{1α}（Cayman Chemicals）20mg（0.051ミリモル）を用いて実験例2と同様の方法で行なった。標題化合物（4）は油状物質であった（収率53.3%）。

NMRスペクトル（CDCl₃）-ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H s)
3.9 (3H s)	5.7 (2H s)
4.2 (1H s)	6.9 (3H m)
4.5 (1H s)	7.3 (2H s)
5.0 (1H s)	

実験例 5

17-アミニル-18,19,20-トリノルPGF_{1α}-イソプロピルエステル（5）の調製

特許平3-501025(6)

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_{1α}（Cayman Chemicals）10mg（0.026ミリモル）を用いて実験例2と同様の方法で行なった。粗生成物は、溶媒剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物（5）は油状の物質であった（収率38.9%）。

NMRスペクトル（CDCl₃）-ppm: δ

1.2 (6H d)	5.3 (2H s)
3.9-4.1 (2H s)	5.6 (2H s)
4.9 (1H s)	7.2 (5H m)

実験例 6

18-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_{1α}-イソプロピルエステル（6）の調製

18,14-ジヒドロ-17-フェニルPGF_{1α}（Cayman Chemicals）10mg（0.026ミリモル）を用いて実験例2の方法と同様に行なった。粗生成物を、溶媒剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーに付した。

NMRスペクトル（CDCl₃）-ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H s)
4.35 (1H s)	7.3 (5H m)
5.0 (1H s)	

実験例 7

16-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_{1α}-イソプロピルエステル（7）（後述）の調製

7.1 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-6-(R)-(S)

-オキサ-5-フェニル-]-トランス-ベンゾニル）-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルニトリル)シス-ビンクロ[3,3,0]オクタン（14）の調製
アルコール50ml中のニノン（18）10g（0.021モル）および塩化セリウム7水和物3.1g（0.008モル）およびCuCl₂20mlを藍色鉄鉢子付300ml容丸底フラスコに入れ、窒素下-78℃に冷却した。ナトリウムプロハイドライドを少しづつ加え、30分後反応混合物に錯和NE₂CGを加えてクニシテンダし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して油状物質とした（収率98%）。

無脂下DMSO100ml中のNaBH₄（80%）、n-ペンタンで洗浄して純粋を取いたもの）1.2g（0.042モル）の懸濁液に、DMSO20ml中のジメタル-2-オキサ-4-フェニルブチルホスホネート12.3g（0.048）を逐次で添加した。混合物を浴温で1時間機械的に搅拌し、次に-50℃に冷却し、粗製のアルデヒド（12）の溶液を滴下して添加した。0℃15分間、そして室温1時間の後、反応混合物を水分散で中和し、清液を真空下に除去し、残渣物に酢酸エチル100mlを追加し、水50mlおよび食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。清液を真空下に減圧し、得られた白乾燥を蒸発し、冷エーテルで精製した。標題化合物（13）は結晶として得られた。融点134.5-135.5（収率53%）。

7.2 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-6-(R)-(S)-(R,S)-ヒドロキシ-4-フェニル-]-トランス-

ベンゾニル】-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルニトリル)シス-ビンクロ[3,3,0]オクタン（14）の調製

メタノール50ml中のニノン（18）10g（0.021モル）および塩化セリウム7水和物3.1g（0.008モル）およびCuCl₂20mlを藍色鉄鉢子付300ml容丸底フラスコに入れ、窒素下-78℃に冷却した。ナトリウムプロハイドライドを少しづつ加え、30分後反応混合物に錯和NE₂CGを加えてクニシテンダし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して油状物質とした（収率98%）。

無脂メタノール100ml中のケタノール（14）9.8g（0.02モル）の懸濁液に、炭酸カリウム1.7g（0.012モル）を添加した。混合液を3時間室温で磁気攪拌下で攪拌した。混合液を1M塩酸40mlで中和し、酢酸エチル2×50mlで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、清液を蒸発した。粗生成物を、溶媒剤として酢酸エチル：アセトンを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付した。標題化合物（15）は油状の物質として得られた（収率85%）。

7.4 1-(S)-2-オキサ-3-ヒドロキシ-6-(R)-(S)-(R,S)-ヒドロキシ-4-フェニル-]-トランス-

特表平3-501025(7)

-ペンテニル)-7-(E)-ヒドロキシ-シス-ビンクロ
(3,3,0)オクタン(16)の調製

粗気液脱水で洗浄し、-78℃で冷却した無水THF 60ml中のテタトン(15)3g(0.01モル)の溶液に、トルエン中DIBAE-E 4.5g(0.0315モル)を逐次して添加した。2時間後、メタノール-75mlを追加して反応混合物をターンテングした。混合物を汎過し、汎液を真空中に濃縮し、残渣を、溶媒剤として酢酸ニチル：アセトン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。銀化合物(16)を半固体状として得た(收率78%)。

7.3 15-(P,S)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂-(17)の調製

DNSO中ナトリウムメチルスルファニルメチド(無水ナトリウムとDNSOより新しく調製)2.5g(25ミリモル)をDNSO 12ml中の4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムプロミド5.6g(12.6ミリモル)の溶液に滴下して溶解した。得られたクリアの無色溶液をDNSO 13mlのヘミアセタール(16)1.2g(4.2ミリモル)の溶液に滴下して添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を水10mlおよび氷10mlを用いて希釈し、酢酸エチル2×50mlで抽出した後、水層を捨棄し、3回塩酸で酸性化し、酢酸ニチルで抽出し、更に有機層を乾燥して濃縮した。得られた粗化合物は無色の粉末であった。銀化合物(17)の純度は、溶媒剤として酢酸ニチル：酢酸：1:1:0.2(容量)を用いたシリカゲル上のTLCによ

り確認した。

7.6 15-(P)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステル(7)の調製

粗化合物(17)を実験例2に記載の方法と同様の方法でエステル化した。生成物は、溶媒剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られたC₁₈エピマーアルコールの混合物を分離した。

銀化合物(7)は無色油状物として得られた(收率46%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.4 (2H s)
3.0 (14 s)	5.6 (2H s)
4.15 (28 s)	7.2 (5H s)
4.95 (18 s)	

実験例 8

16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,19,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステル(8)の調製

工程7-2を変更して実験例7記載の方法に従い、工程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメタル-2-オキソ-3-(4-(メトキシ)アミニル)-ブロピルホスホネットを反応させ、溶媒剤として酢酸エチル：トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色の油状物を得た(收率57%)。

銀化合物16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,

19,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステル(8)は油状物として得られ、溶媒剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した(收率46%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
2.2 (2H s)	5.4 (2H s)
3.75 (3H s)	5.6 (2H s)
3.8 (2H s)	6.8 (2H d)
4.15 (1H s)	7.2 (2H s)
4.9 (1H s)	

実験例 9

13,14-ジヒドロ-17-アスカル-18,19,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステル(9)の調製

わずかに延長を加えた実験例7の方法に従い、TBP 100ml中カルノン(13)5g(0.018モル)を水素雰囲気下10%Pd/C 2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶媒剤として酢酸ニチル：トルエン(1:1)を用いたシリカゲル上のTLCにより確認)、混合物をセライトで汎過した。汎液を真空中に濃縮し、油状物を得た(收率86%)。

C₁₈エピマーアルコール混合物を含有する銀化合物13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステルは、溶媒剤として水中40%CH₃CO₂H(%)を用いた細粒用試体クロマトグラフィーにより分離した。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.0 (15 s)	5.4 (2H s)
3.0 (1H s)	7.2 (5H s)
4.15 (1H s)	

実験例 10

18-フェニル-18,20-トリノルPGF₂-イソプロピルエステル(10)の調製

工程7-2を変更して実験例7の方法に従い行った。7-2に記載のアルデヒド(12)をジメタル-2-オキソ-3-(フェニルベンザルホスホネットと反応させて、生成物のトランスエノンラクトンを得た(收率67%)。

最終生成物18-フェニル-18,20-ジノルPGF₂-イソプロピルエステル(10)は、溶媒剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得た(收率41%)。

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.05 (15 s)	5.4 (2H s)
4.10 (1H s)	5.6 (2H s)
4.20 (1H s)	7.2 (5H s)

実験例 11

19-フェニル-20-ノル-PGF₂-イソプロピルエステル(20)の調製

工程(7-2)を変更して実験例7記載の方法を用いた。

特表平3-501025(8)

工程7～2に記載のアルデヒド(12)モジメタル-2-オキソ-8-エニル-ヘキシルホスホチートと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た(收率56%)。

最終生成物19-フェニル-20-ノル-PGF_{2α}-イソアロビルエスチル(20)は無色の油状物であり、これは溶媒剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(收率30%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (CH ₃)	5.0 (1H α)
2.6 (2H β)	5.4 (2H β)
3.9 (1H α)	5.5 (2H α)
4.1 (1H α)	7.2 (5H β)
4.2 (1H β)	

壁圧下作用および副作用に関する検討

現在(10F)は特開の種の目に会わせて特に調査した呼吸計(Digilab Modular One™, Bioc Rad等)を用いて動物により測定した。各IOP測定の前にオキシブロカイン1～2滴を用いて角膜を麻酔した。被験体のはランティアによって圧平眼圧測定によるかまたは超音波眼圧計(Reichert pulsair)を用いてIOPを測定した。正常眼圧測定には、リストランプ眼鏡鏡上に密着した呼気圧計(Digilab)またはCoigmannの圧平眼圧計を用いた。角膜はオキシブロカインを用いて麻酔した後に各圧平眼圧測定を行った。Pulsairは眼圧測定時を用いる測定の

前には局部麻酔は行わなかった。

被験物質選用後の目の不快感をネコにより測定した。被験動物の局部選用後のネコの挙動を追跡観察し、目の不快感を0～3の点数で評価した。その際、0は如何なる不快感も全く無いことを示し、3は完全なまぶたの閉鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

被験物質の局部選用後の結果の充血をウサギにより評価した。目の上直筋の挿入部の結膜を、一定間隔を置いて観察または写真撮影し、後に、腎臓部により皮膚の難度をカタログ裏から評価した。結膜の充血は0～4の点数で評価した。その限りに全く光斑のない状態、そして4は結膜の水腫を伴った強烈な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カニタイザル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に似ており、そのため一般的に、薬剤の作用をヒトの眼の場合に容易に当てはめができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は発達されており、結膜の充血を評価しきれず、また、サルの眼は比較的柔軟に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランдинに対して確めて感受性の高いネコの眼を用いて最も不快感評価を行い、元老性石灰の頭向が尿素やウサギの眼を用いて結膜および頸膜上の充血を評価した。

蛋白よりプロスタグランдин受容のオメガ酸の実性に

より、プロスタグランдинに他の弱性(不快感)に関する、新しい、そして予想外の効果が導入したことは興味である。特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IEおよびその類似体はサルにおいてIOPの低下作用の持続を持った他の刺激の完全な消失を示した点で特徴的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}は極めて高い耐薬性を示したが、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{2α}-IEはPGF_{2α}-IEまたは15-プロピオキート-PGE₂-IEより低い感受性ではあったものの弱性な他の不快感を誘発した(表II)。しかしながら、フェニル後の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の他の効果作用を事实上無くすことができた(表IV)。さらにまた、表IVより、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF_{2α}, 19-フェニル-20-ノル-PGF_{2α}-IEならびに17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA,-IEのホルモンの他の効果作用は全く無いあるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF_{2α}の16-, および17-テトラ-およびトリノル類似体に対してのみならず、オメガ酸が変性されたPGE₂類似体のある範囲(例えば16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{2α}-IEから18-フェニル-20-ノル-PGF_{2α}-IE)に対しても、そして更に重要なことは、同様に変性されたPGE₂およびPGA₂のようなプロスタグランдин同族

感受性に対する別のものに対しても有効であることを示している(表II)。即ち、オメガ酸を変性し、側内の親水性基を環構造で置換することにより、結膜と角膜への刺激作用が無くなるという、完全に新しい、早期しなかつた特徴的な性質が突然のプロスタグランдинに導入されるのである。ある種の刺激作用を示す18-フェニル-17,18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IEの場合は、環構造内の水素原子を置き換えることにより、刺激作用を最小限に抑えることができる。

眼の不快感の消失に加えて、オメガ酸誘導体は、それらの初期充血発生が、ウサギの眼の既験で示されたとおり、かなり低いものである点において、天然のプロスタグランдинよりも有利である性質を示した(表V)。特に、1S-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IE, 18,14-ジヒドロ-17-フェニル-16,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-IEはこの点において有利であった。また、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF_{2α}-IEおよび19-フェニル-20-ノル-PGF_{2α}-IEの初期光の発生は殆ど無かった(表V)。

オメガ酸誘導体および環構造プロスタグランдин類似体の眼圧低下作用を表Vに示した。特に18-フェニル-テトラノルおよび17-フェニル-トリノルプロスタグランдин類似体が動物の眼のIOPを低下させることができた(表V)。2つの一連の試験を除いて全ての実験で、

特許平3-501025(9)

カニクリザルを用いた。強烈な效を全く示さず、母核/該構造上の変換の程度も低い)17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_{1α}-類似体が、酸炎液のIOPを有意に低下させたことは特に興味深い。さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{1α}-IEおよび19-フェニル-20-ノル-PGF_{1α}-IEがともに眼圧を低下させること、即ち、オメガ鎖の変換と該の異常原子の環構造による置換は、眼圧に対する作用の点においては、分子を不活性化させないことも証明されている。

さらに、16-フェニル-17,18,19,20-ケトタノル-PGF_{1α}-IEの環構造上の水素原子をメトキシ基で置換することにより、眼圧下作用は殆ど抑制しません他の削減作用の大部を取らざくことができるこでも証明されている。即ち、オメガ鎖が活性され、環置換されたプロスタグランジン類似体は筋肉のIOPを効果的に低下させる。さらにまた、密すにおいては、16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル-PGF_{1α}-IEが、ネコで観察されたとおり、効率的に眼圧を低下させることも証明されている。即ち、オメガ鎖の17炭素をヘテロ原子、この場合は酸素で置換しても、IOPに対する作用の点では分子を不活性化させないのである。

殆どの17-クニニル-18,19,20-トリノル-プロスタグランジン類似体は、高圧と低圧においても、ネコに対する眼圧低下作用が小さいことも既述に留する。表1に示

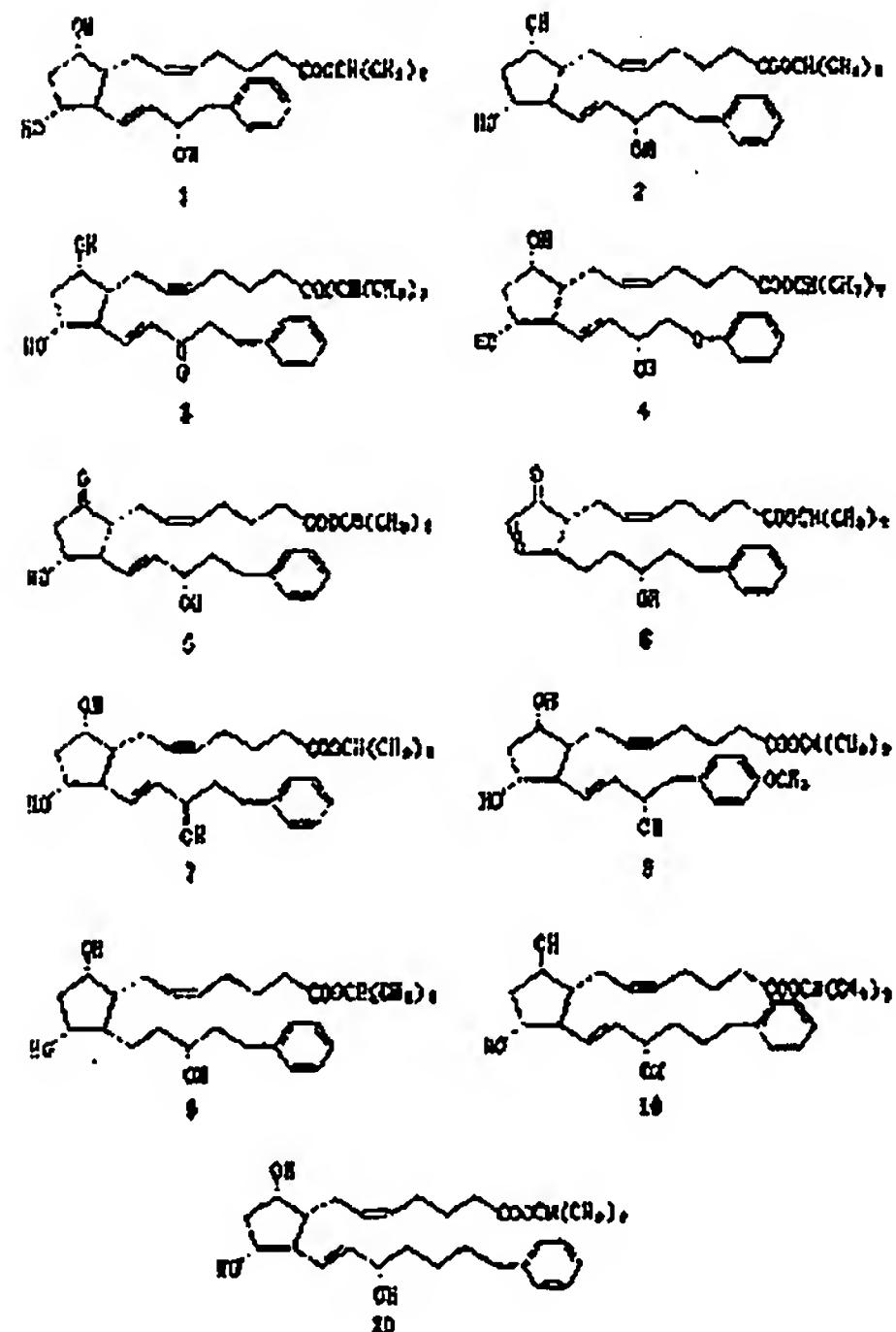
された化合物の用量は、例えば袋1の用量より低いことがわかる。表1の用量は同じ袋内の実験プロスタグランジンの用量とはさほど比較しなければならない。同様のことが表2の場合にも見える。用量を増大させるにつれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、サルで用いられたプロスタグランジン類似体の用量はヒトボランタイプで使用された用量と相対的に同じである(脱刀)。副作用は事實上無い。

オメガ鎖変性プロスタグランジン類似体の幾つか、特に、17-アルコール-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IE、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IE、15-(E)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IE、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IEおよび18-フェニル-18,20-ジノル-PGF_{1α}-IEの陳常人ボタンタイプの眼圧に対する作用を密す。全化合物とも眼圧を有意に低下させている。この点においては、化合物の何れも、有意味な量の副作用(眼の不快感)を有さず、そして、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IEおよび18-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}-IEのヒトに与ける結果/経済効用の評価が極めて小さかったことは、特に意義である。即ち、オメガ鎖が活性され、環置換されたプロスタグランジン類似体の活性は、これらの化合物が完血や不快感のような筋器反射への副作用を誘発することなくIOPを

低下させるという点である。

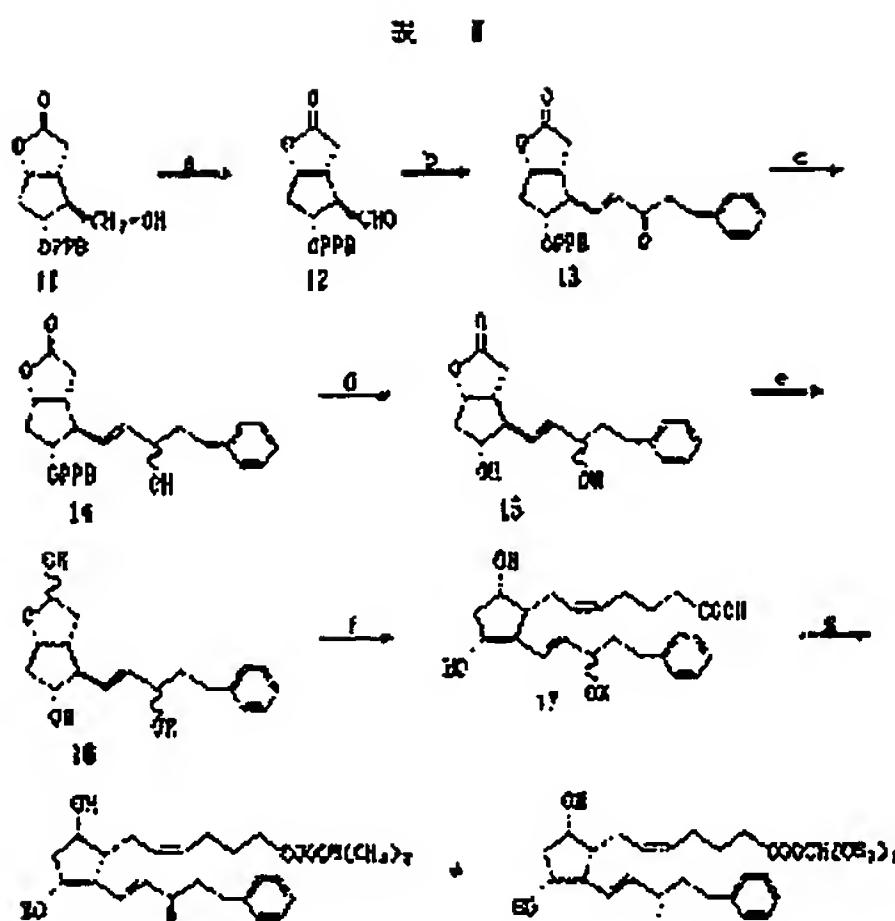
以上のように本発明は、眼への副作用が小さく眼圧低下作用が維持されているという当件の特質を示す1群の化合物である。上記したとおり、分子の重要な構造はオメガ鎖の環構造である。さらに、ある分子では環構造および/またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、ある環の役への副作用が認められる場合がある。ヘテロ原子もまた環置換オメガ鎖に導入してよい。現在の時点では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{1α}類似体が体内での活性のために非常に期待されている。技術文献により、PGE₁およびPGI₂またはそのエチルガルのIOPを低下させることが知られている(31:6(1989)を参照)。PGE₁の臨床試験も行われており、ヒトにおけるIOPの低下作用が認められている(FlachおよびEliazen(1983))。即ち、酸炎液のIOPを低下させるPGF_{1α}およびそのエチルの類似性は理屈的である。オメガ鎖が変換されたその他のプロスタグランジンがオメガ鎖が変換されたPGF_{1α}と本質的に同じ性質、即ち、副作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も合理的である。

表 1



特表平3-501025(10)

表 IV



試験:
 a) DCC/DMSO/DNC
 b) $\text{NaBH}_4/\text{ジメチル}-2-\text{オキソ}-4-\text{フェニルブチルホスホネート}/\text{DNC}$
 c) $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{DBU}/\text{CH}_3\text{OH}/-78^\circ\text{C}$
 d) $\text{ZnCO}_3/\text{CBzOH}$
 e) $\text{Dibal}/-78^\circ\text{C}$
 f) $\text{NaCl}/50^\circ\text{C}/((4-\text{カルボキシブチル})-\text{トリフルオロホスホニウムプロミド}/\text{DNC}$
 g) DBU/DCPDI/アセトン

各の成形インプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ鎖変性類似体の効果作用。不快感の平均の強度は各種試験剤局所適用後60分間評価した。試験内の数値は表1参照。

物質	用量 (μg)	限の強度 (%)
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(-IE)	1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGF _{2α} -IE	0.1~1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGD ₂ -IE	1	1.3±0.2
17-フェニル-18,19,20-トリノル- -PGF _{2α} -IE	(2)	1~5
15-ジヒドロ-17-フェニル-18,19, 20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(3)	5
15-(D)-17-フェニル-18,19,20- トリノル-PGF _{2α} -IE	(7)	1~5
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(9)	1
17-フェニル-18,19,20-トリノル- -PGF _{2α} -IE	(5)	0.3
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(6)	1
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF _{2α} -IE	(1)	2.2±0.3
16-(4-(メトキシ)フェニル)- 17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE (8)	1	0.2±0.1
18-フェニル-19,20-ジメチル- -PGF _{2α} -IE (10)	1	0.7±0.1
19-フェニル-20-ノル- -PGF _{2α} -IE (20)	1	0.5±0.1
16-フェニノキシ-17,18,19,20-テト ラノル-PGF _{2α} -IE (4)	5	0.3±0.2

表 IV
イソプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ鎖変性類似体の適用後のウサギの眼における
瞳孔直径

物質	用量 (μg)	充血度
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(-IE)	0.1	2.8±0.2
15-プロピオネート-PGF _{2α} -IE	0.5	2.7±0.3
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF _{2α} -IE (2)	0.5	1.3±0.9
17-フェニル-18,19,20-トリノル- -PGF _{2α} -IE (2)	0.5	2.0±0.3
15-ジヒドロ-17-フェニル-18,19, 20-トリノル-PGF _{2α} -IE (3)	0.5	0.7±0.3
15-(D)-17-フェニル-18,19,20- トリノル-PGF _{2α} -IE (3)	0.5	2.0±0.0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE (9)	0.5	1.3±0.3
17-フェニル-18,19,20-トリノル- -PGF _{2α} -IE (5)	0.5	2.7±0.2
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE (6)	0.5	0.3±0.3
18-フェニル-19,20-ジメチル- -PGF _{2α} -IE (10)	0.5	0.3±0.2
19-フェニル-20-ノル- -PGF _{2α} -IE (20)	0.5	0.2±0.2
16-フェニノキシ-17,18,19,20-テト ラノル-PGF _{2α} -IE (4)	0.5	2.3±0.3

物質	用量 (μg)	被子供の瞳孔(%)				
		0	1~2	3~4	5	6
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(IE)	1.5	0.1±0.7	10.7±0.4	10.4±0.4	10.6±0.9	*
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF _{2α} -IE (1)	3.2	0.2±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7	*
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF _{2α} -IE (2)	1.2	0.2±0.0	11.8±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7	*
17-フェニル-18,19,20-トリノル- -PGF _{2α} -IE (4)	0.5	0.3±0.6	11.7±0.6	12.4±0.2	11.9±0.7	*

カニケイダルまたはネコで測定した天然プロスタグランジン(PGF_{2α})およびオメガ鎖変性類似体の瞳孔作用。
特に記載しない限りデータはナルにおいて得られたものである。試験内の数値は表1の六角形。
* <0.05%を統計学的に有意とした。統計は尾根適用した。
** 本の数のデータ

B-Fe の吸光度						
波長 A _λ	試験液 (mg)	吸光度 (ε _λ)	0 (ε ₀)	1 - 2 (ε _{1,2})	3 - 4 (ε _{3,4})	8 (ε ₈)
13.14 - フビニカ - 17 - プエニカ - 18,19,20 - リアル - PCF _{1,0} - 1E	(9)	10.4	ε 11.1±0.9	0.3±0.6	0.9±0.4	7.7±0.6
18 - フエニカル - 19.20 - リアル - PGT _{2,0} - 1E	(16)	3.1	C 10.6±0.7	8.8±0.3	10.3±1.1	9.5±1.0
19 - フエニカル - 17, [8, 19, 20] - テ トナノル - PCF _{1,0} - 1E	(4)	5 ± *	C 10.1±1.0	9.4±1.2	9.8±1.2	9.4±0.9
18 - (4 - (メチル) - フエニカル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル - PCF _{1,0} - 1E	(38)	3.8	ε 11.2±0.9	10.5±1.3	9.3±1.4	9.2±0.9
18 - フエニカル - 20 - リアル - PCF _{1,0} - (20)	(16)	1 * *	C 10.4±1.1	10.9±1.0	11.3±1.4	9.2±0.6

出益人ボケンティアにておけと聞々のオメガ銀河。得益はアーティストの銀河下作用。ぬれ田子は銀河内。

因應告白

特表平3-501025

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による修正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)6月25日

【公表番号】特表平3-501025

【公表日】平成3年(1991)3月7日

【年通号数】

【出願番号】特願平1-509228

【国際特許分類第6版】

A61K 31/557 ABL 9454-4C

ABV

手 脚 検 正 動

平成7年9月20日

内閣府長官 渡辺 浩二 様

1. 事件の表示

平成1年特許願平509228号

2. 修正をする者

事件との関係 痛みも個人

住所 スウェーデン国ニースー州 リストツクホルム(番号なし)

名前 フィーマシア・アクチエボラーグ

3. 代理人

住所 東京都千代田区麹町一丁目10番地(麹町ビル)

電話 (03) 2022

氏名 (0172) 高木 千



(外2名)

4. 修正命令の日付 (西暦)

5. 修正の対象

明細書および請求の範囲

6. 修正の内容

I.請求の範囲を次のように修正します。

II.明細書を次のとおり修正します。

1) 第1頁第9行の「製造に関する。」の後に「さらに詳しくいえば、水溶液は特に13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_{2α}-イソプロピルエステルおよびそれを含有する組成物または医薬用途のための医薬用組成物に関する。」を插入します。

2) 以下の箇所において各々次のとおり修正します。

行	修正前	修正後
10	22	実施例1
11	21	実施例2
12	15	実施例3
13	10	実施例4
	14~15	実施例2
	下から3	実施例5
14	2	実施例2
	3	実施例6
	4	実施例2
	5	実施例7
	下から4	実施例7
15		参考例2
16		参考例6
17		参考例2
18	4	実施例2
	5	実施例8
	6	実施例7
	7	実施例7
19	12	実施例9
	13	実施例7
20	6	実施例10
	7	実施例7
	8	実施例7
	9	実施例11
	下から5	実施例11
	10	実施例7
	11	参考例11
	12	参考例7

3) 第1頁下から7～6行を次のとおり修正します。
 「3.3 (18 g) 3.3-3.7 (40 g)
 4.1 (16 g) 7.1-7.3 (50 g)」

4) 第12頁第11行の「1.3 (6g)」を「1.3 (6g)」と修正します。

5) 第12頁第8行の「7.15-7.35」を「7.1-7.3」と修正します。

6) 同頁第15行の「行った。」の後に「粗粒成形体溶融剤として酢酸エチル：アセトン（2：1）を混いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。」を記入します。

7) 第14頁11行の「クロマトグラフィーに付した。」の後に「精製化合物（6）は前報の物質であった（収率48%）。」を記入します。

8) 同頁第20行の「4.35」を「4.3」と修正します。

9) 第15頁第7行の「を」を「致0.49 g (0.005モル) を」と修正します。

10) 同頁第16行の「(0.048)」を「(0.048モル)」と修正します。

11) 同頁末行の「4-フエニル」を「3-フエニル」と修正します。

12) 第16頁第1～2行の「ベンゾイルエキシ」を「ベンゾイルオキシ」と修正します。

13) 同頁第6～7行の「ハイドライド」を「ハイドライド 0.476 g (0.012モル)」と修正します。

14) 同頁第12行の「4-フエニル」を「3-フエニル」と修正します。

15) 同頁第15行の「ケタノール」を「ラクトン」と修正します。

16) 同頁第17行の「混合物を……脱水した。」を「混合物を減圧で蒸気脱水で脱水した。3時間後に」と修正します。

17) 同頁末行の「4-フエニル」を「3-フエニル」と修正します。

18) 第20頁第7行の「トリノル」を「ジノル」と修正します。

請求の範囲

1) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- Δ^4 -PGF₂-イソプロピルエステル。

2) 脱氷下有効量の13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- Δ^4 -PGF₂-イソプロピルエステルを脱氷下に於ける組合中に含有する母内原または脱氷亢進の馬糞治療のための医薬用組成物。

以上

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)